Santé Canada Health Canada

Votre santé et votre sécurité... notre priorité. *Your health and safety... our priority.*

Projet de décision d'homologation PRD2012-04

Bactériophage de *Clavibacter michiganensis* ssp. *michiganensis*

(also available in English)

Le 23 janvier 2012

Ce document est publié par l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire de Santé Canada. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec :

Section des publications
Agence de réglementation de
la lutte antiparasitaire
Santé Canada
2720, promenade Riverside
I.A. 6604-E2
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Internet : pmra.publications@hc-sc.gc.ca
santecanada.gc.ca/arla
Télécopieur : 613-736-3758
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou 613-736-3799
pmra.infoserv@hc-sc.gc.ca

Canada

ISSN : 1925-0894 (imprimée)
1925-0908 (en ligne)

Numéro de catalogue : H113-9/2012-4F (publication imprimée)
H113-9/2012-4F-PDF (version PDF)

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le ministre de Santé Canada, 2012

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou du produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, reproduction électronique ou mécanique, photocopie, enregistrement sur support magnétique ou autre, ou de la verser dans un système de recherche documentaire, sans l'autorisation écrite préalable du ministre de Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa (Ontario) K1A 0S5.

Table des matières

Aperçu 3
Projet de décision d'homologation concernant le bactériophage de 3
Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada 3
Qu'est-ce que le bactériophage de *Clavibacter michiganensis ssp. michiganensis?* 4
Considérations relatives à la santé 5
Considérations relatives à l'environnement 7
Considérations relatives à la valeur 7
Mesures de réduction des risques 8
Prochaines étapes 8
Autres renseignements 9
Évaluation scientifique 11
1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations 11
1.1 Description de la matière active 11
1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active de qualité technique et de sa préparation commerciale 13
1.3 Mode d'emploi 13
1.4 Mode d'action 14
2.0 Méthodes d'analyse 14
2.1 Méthodes d'identification du microorganisme 14
2.2 Méthodes de détermination de la pureté des souches 14
2.3 Méthodes d'analyse de la teneur en microorganismes du produit destiné à la fabrication de la préparation commerciale 14
2.4 Méthodes d'identification et de quantification des résidus (viables ou non viables) du microorganisme actif et des métabolites pertinents 15
2.5 Méthodes d'analyse des impuretés pertinentes dans le produit fabriqué 15
2.6 Méthodes d'analyse de la stabilité à l'entreposage et de la durée de conservation du microorganisme 15
3.0 Effets sur la santé humaine et animale 16
3.1 Résumé de la toxicité et de l'infectiosité 16
3.2 Évaluation de l'exposition professionnelle et occasionnelle ainsi que des risques connexes 18
3.2.1 Exposition professionnelle 18
3.2.2 Exposition occasionnelle 19
3.3 Déclarations d'incidents liées à la santé humaine et animale 19
3.4.2 Eau potable 20
3.4.3 Risques alimentaires liés à l'exposition aiguë et chronique chez les sous-populations sensibles 21
3.5 Limites maximales de résidus 21
3.6 Exposition globale 22
3.7 Effets cumulatifs 22

4.0 Effets sur l'environnement 22
4.1 Devenir et comportement dans l'environnement 22
4.2 Effets sur les espèces non ciblées 23
4.3 Déclarations d'incidents liés à l'environnement 25
5.0 Valeur 26
5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles 26
5.1.1 Allégations d'efficacité acceptables 26
5.2 Phytotoxicité pour les végétaux hôtes 26
5.3 Volet économique 27
5.4 Durabilité 27
5.4.1 Recensement des solutions de remplacement 27
5.4.2 Compatibilité avec les pratiques de lutte actuelles, y compris la lutte intégrée 27
5.4.3 Renseignements sur l'acquisition réelle ou potentielle d'une résistance 27
5.4.4 Contribution à la réduction des risques et à la durabilité 27
6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires 28
6.1 Politique de gestion des substances toxiques 28
6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement 28
7.0 Résumé 29
7.1 Méthodes d'analyse du microorganisme, tel qu'il est fabriqué 29
7.2 Santé et sécurité humaines 29
7.3 Risques pour l'environnement 30
7.4 Valeur 30
8.0 Projet de décision réglementaire 31
Liste des abréviations 33
Annexe I Tableaux et figures 35
Tableau 1 Sommaire des solutions de rechange pour des utilisations identiques à celles 35
Tableau 2 Allégations de l'étiquette relatives aux utilisations proposées par le demandeur et commentaires sur leur acceptabilité 35
Références 37

Aperçu

Projet de décision d'homologation concernant le bactériophage de *Clavibacter michiganensis (ssp. michiganensis)*

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et conformément à ses règlements d'application, l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada propose d'accorder une homologation complète pour la vente et l'utilisation d'AgriPhage-CMM de qualité technique et d'AgriPhage-CMM, qui contiennent un bactériophage destiné à réprimer le chancre bactérien causé par *Clavibacter michiganensis* sous-espèce *michiganensis* sur les tomates cultivées en serre.

L'homologation complète est conditionnelle à la présentation de données supplémentaires confirmant l'efficacité du produit comme traitement des plantules et comme traitement en serre hydroponique pour lutter contre le chancre bactérien *(C. michiganensis ssp. michiganensis)* sur les tomates de serre.

D'après l'évaluation des renseignements scientifiques mis à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, ces produits ont de la valeur et ne présentent aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou l'environnement.

Le présent aperçu décrit les principaux points de l'évaluation, tandis que l'évaluation scientifique présente des renseignements techniques détaillés sur les évaluations des risques pour la santé humaine et pour l'environnement ainsi que sur la valeur des produits AgriPhage-CMM de qualité technique et AgriPhage-CMM.

Fondements de la décision d'homologation de Santé Canada

La *Loi sur les produits antiparasitaires* vise essentiellement à faire en sorte que l'utilisation des produits antiparasitaires n'entraîne aucun risque inacceptable pour la population et l'environnement. L'ARLA estime que les risques sanitaires ou environnementaux sont acceptables[1] s'il existe une certitude raisonnable qu'aucun dommage à la santé humaine, aux générations futures ou à l'environnement ne résultera de l'exposition aux produits en question ou de l'utilisation de ceux-ci, compte tenu des conditions d'homologation proposées. La Loi exige aussi que les produits aient une valeur[2] lorsqu'ils sont utilisés conformément au mode d'emploi figurant sur leur étiquette respective. Ces conditions d'homologation peuvent inclure l'ajout de mises en garde particulières sur l'étiquette des produits en vue de réduire davantage les risques.

---

1 « Risques acceptables » tels que définis au paragraphe 2(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires*.

2 « Valeur » telle que définie au paragraphe 2(1) de la *Loi sur les produits antiparasitaires* : « L'apport réel ou potentiel d'un produit dans la lutte antiparasitaire, compte tenu des conditions d'homologation proposées ou fixées, notamment en fonction : *a*) de son efficacité; *b*) des conséquences de son utilisation sur l'hôte du parasite sur lequel le produit est destiné à être utilisé; *c*) des conséquences de son utilisation sur l'économie et la société de même que de ses avantages pour la santé, la sécurité et l'environnement. »

Pour en arriver à une décision, l'ARLA se fonde sur des méthodes et des politiques modernes et rigoureuses d'évaluation des risques. Ces méthodes tiennent compte des caractéristiques uniques des sous-populations humaines sensibles (par exemple, les enfants) et des organismes sensibles dans l'environnement (par exemple, ceux qui sont les plus sensibles aux contaminants de l'environnement). Ces méthodes et ces politiques consistent également à examiner la nature des effets observés et à évaluer les incertitudes liées aux prévisions concernant les répercussions découlant de l'utilisation des pesticides. Pour obtenir de plus amples renseignements sur la façon dont l'ARLA réglemente les pesticides, sur le processus d'évaluation et sur les programmes de réduction des risques, veuillez consulter la section des pesticides et de la lutte antiparasitaire dans le site Web de Santé Canada à www.santecanada.gc.ca/arla.

Avant de rendre une décision quant à l'homologation du bactériophage de *C. michiganensis ssp. michiganensis*, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse au présent document de consultation3. L'ARLA publiera ensuite un document de décision d'homologation4 sur le bactériophage de *C. michiganensis ssp. michiganensis*, dans lequel elle présentera sa décision, les raisons qui la justifient, un résumé des commentaires formulés au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Pour obtenir des précisions sur les renseignements exposés dans cet aperçu, veuillez consulter le volet de l'évaluation scientifique du présent document de consultation.

Qu'est-ce que le bactériophage de *Clavibacter michiganensis ssp. michiganensis?*

Le bactériophage de *C. michiganensis ssp. michiganensis* est la matière active d'AgriPhage-CMM, qui renferme un mélange de souches bactériophages lytiques très spécifiques de l'agent pathogène responsable du chancre bactérien de la tomate. Le bactériophage agit en incorporant son génome à l'acide désoxyribonucléique de la bactérie où il se reproduit rapidement au sein des cellules hôtes en provoquant la lyse de la bactérie infectée.

3 « Énoncé de consultation », conformément au paragraphe 28(2) de la *Loi sur les produits antiparasitaires.*

4 « Énoncé de décision », conformément au paragraphe 28(5) de la *Loi sur les produits antiparasitaires.*

Considérations relatives à la santé

Les utilisations approuvées du bactériophage de Clavibacter michiganensis ssp. michiganensis peuvent-elles nuire à la santé humaine?

Il est peu probable que le bactériophage de *Clavibacter michiganensis* ssp. *michiganensis* nuise à la santé humaine si AgriPhage-CMM est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette.

Une personne peut être exposée au bactériophage de *C. michiganensis ssp. michiganensis* pendant la manipulation et l'application d'AgriPhage-CMM. Au moment d'évaluer les risques pour la santé, plusieurs facteurs importants sont pris en compte :

- les propriétés biologiques du microorganisme (par exemple, formation de sous-produits toxiques);
- les déclarations d'incident;
- la pathogénicité et la toxicité potentielles du microorganisme;
- les concentrations auxquelles les personnes pourraient être exposées comparativement à l'exposition attribuable à d'autres souches de ce microorganisme dans la nature.
-

Les bactériophages sont par nature des virus qui ne peuvent infecter que des bactéries. Ils ne peuvent donc pas infecter des animaux, des végétaux ou des champignons ni produire de toxines à l'extérieur de leurs hôtes puisqu'ils n'ont pas de capacités métaboliques intrinsèques. Les bactériophages se reproduisent et survivent aux dépens du métabolisme de leurs hôtes (bactéries). En soi, les bactériophages ne sont pas considérés comme étant toxiques. De plus, comme la bactérie hôte, *C. michiganensis* ssp. *michiganensis*, ne produit aucune toxine et qu'elle n'est d'aucune autre façon considérée comme étant dangereuse pour les humains, l'infection des bactéries ciblées par le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* n'entraînera aucune altération de la population bactérienne susceptible de provoquer des effets nuisibles chez l'humain. Même si l'exposition relative des personnes au bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* peut augmenter avec l'utilisation d'AgriPhage-CMM, aucun rapport n'a encore été produit sur des effets indésirables ou des incidents attribuables à une exposition directe à des bactériophages naturellement présents dans l'environnement.

Résidus dans l'eau et les aliments

Les risques d'exposition liés à la consommation d'eau et d'aliments ne sont pas préoccupants.

Dans le cadre de l'évaluation préalable à l'homologation d'un pesticide, Santé Canada doit s'assurer que la consommation de la quantité maximale de résidus, soit la quantité susceptible de demeurer sur les produits alimentaires lorsque le pesticide est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette, ne sera pas préoccupante pour la santé humaine. Cette quantité maximale de résidus prévue est alors fixée aux termes de la *Loi sur les produits antiparasitaires* sous la forme d'une limite maximale de résidus (LMR) aux fins de l'application des dispositions de la *Loi sur les aliments et drogues* concernant la falsification des aliments. Santé Canada fixe les LMR en suivant une démarche scientifique de manière à ce que les aliments offerts au Canada soient sûrs.

Les bactériophages, y compris celui de *C. michiganensis ssp. michiganensis*, sont répandus dans la nature et, malgré cela, aucun effet indésirable lié à une exposition par voie alimentaire n'a encore été attribué à des populations naturelles de bactériophages. À l'extérieur de leur hôte, les bactériophages ne sont pas toxiques et ne peuvent pas produire de toxines. De plus, comme la bactérie hôte, *C. michiganensis ssp. michiganensis*, ne produit aucune toxine et qu'elle n'est considérée en aucune façon comme étant dangereuse pour les humains, l'infection de cette bactérie par le bactériophage de *C. michiganensis ssp. michiganensis* n'entraînera aucune altération de la population bactérienne susceptible de provoquer, de quelque façon que ce soit, des effets nuisibles chez l'humain. Ainsi, même si l'utilisation d'AgriPhage-CMM sur les tomates de serre entraîne à court terme une augmentation passagère de la population de bactériophages et, possiblement, une hausse de la consommation alimentaire de cet agent microbien de lutte antiparasitaire (AMLA), le risque d'exposition par voie alimentaire devrait être négligeable. De même, la probabilité que des résidus contaminent les approvisionnements en eau potable est négligeable, sinon nulle. Les risques liés à une exposition par voie alimentaire sont donc minimes, voire nuls. L'ARLA a donc conclu qu'il n'était pas nécessaire de fixer une LMR pour le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis*.

Risques professionnels liés à la manipulation d'AgriPhage-CMM

Les risques professionnels ne sont pas préoccupants si AgriPhage-CMM est utilisé conformément au mode d'emploi figurant sur l'étiquette, lequel comprend des mesures de protection.

Les producteurs qui manipulent AgriPhage-CMM peuvent être exposés au bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* par contact direct du produit avec la peau ou les yeux, ou par inhalation. C'est pourquoi il sera précisé sur l'étiquette que les producteurs exposés à ce produit doivent porter des gants imperméables, un vêtement à manches longues, des lunettes de protection, un appareil respiratoire approuvé par le National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) doté d'un filtre N-95, P-95, R-95 ou HE pour la filtration de produits biologiques, un pantalon long, ainsi que des chaussettes et des chaussures.

Pour ce qui est de l'exposition occasionnelle, elle devrait être bien inférieure à celle des personnes qui manipulent le produit et des préposés au mélange et au chargement; elle est donc considérée comme négligeable. Par conséquent, les risques pour la santé des tierces personnes ne sont pas préoccupants.

Considérations relatives à l'environnement

Qu'arrive-t-il lorsque le bactériophage de *Clavibacter michiganensis* ssp. *michiganensis* pénètre dans l'environnement?

Les risques pour l'environnement ne sont pas préoccupants.

Une fois appliqué, il est probable que le bactériophage *de C. michiganensis* ssp. *michiganensis* survive dans l'environnement si les conditions y sont favorables (milieux humides, peu éclairés), mais avec le temps, les populations de ce bactériophage devraient revenir à des concentrations de fond naturelles.

Les effets du bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* sur les organismes non ciblés ont été examinés. De par leur nature, les bactériophages (ou phages) ne peuvent infecter que des bactéries. Les phages ne peuvent donc pas infecter des animaux, des végétaux ou des champignons ni produire de toxines à l'extérieur de leurs hôtes puisqu'ils n'ont pas de capacités métaboliques intrinsèques. En soi, les phages ne sont pas considérés comme étant toxiques. De plus, comme la bactérie *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* ne produit aucune toxine ni n'est autrement considérée comme étant nuisible pour les organismes non ciblés (autres que la tomate), l'infection de cette bactérie par le bactériophage qui lui est spécifique n'entraînera aucune altération de la population bactérienne susceptible de provoquer des effets nuisibles chez les organismes non ciblés. En outre, l'utilisation en serre d'AgriPhage-CMM pour la répression de la bactérie *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* ne devrait entraîner qu'une exposition minime des organismes non ciblés.

Considérations relatives à la valeur

Quelle est la valeur d'AgriPhage-CMM?

Le bactériophage de *Clavibacter michiganensis* ssp. *michiganensis*, matière active d'AgriPhage-CMM, réprime le chancre bactérien causé par *Clavibacter michiganensis* ssp. *michiganensis* dans les tomates cultivées en serre.

AgriPhage-CMM peut être appliqué pour le traitement des plantules ou comme traitement en serre hydroponique. AgriPhage-CMM est un nouveau pesticide au mode d'action entièrement novateur. Il fournit un outil supplémentaire de gestion du chancre bactérien, une maladie bactérienne qui cause des ravages dans les tomates de serre. Il n'existe à l'heure actuelle qu'un petit nombre de produits homologués pour lutter contre cette maladie. AgriPhage-CMM peut être utilisé dans le cadre d'une stratégie de lutte intégrée contre le chancre bactérien sur les tomates de serre.

Mesures de réduction des risques

Les étiquettes apposées sur les contenants des produits antiparasitaires homologués précisent le mode d'emploi de ces produits. On y trouve notamment des mesures de réduction des risques visant à protéger la santé humaine et l'environnement. Les utilisateurs sont tenus par la loi de s'y conformer.

Voici les principales mesures proposées sur l'étiquette d'AgriPhage-CMM pour réduire les risques possibles relevés dans le cadre de la présente évaluation.

Principales mesures de réduction des risques

Santé humaine

Comme pour tout produit antiparasitaire microbien, des réactions allergiques sont à craindre chez les utilisateurs exposés à répétition à des concentrations élevées du bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis*. Par conséquent, quiconque manipule AgriPhage-CMM doit porter des gants imperméables, un vêtement à manches longues, des lunettes de protection, un appareil respiratoire approuvé par le NIOSH doté d'un filtre N-95, P-95, R-95 ou HE pour la filtration de produits biologiques, un pantalon long, ainsi que des chaussettes et des chaussures. Tous les travailleurs qui entrent dans les sites fraîchement traités sont tenus de porter l'équipement de protection individuelle jusqu'à ce que le produit pulvérisé soit sec, y compris un appareil respiratoire approuvé par le NIOSH jusqu'à ce que le brouillard de pulvérisation se soit déposé.

Environnement

Par mesure de précaution générale, l'étiquette indiquera qu'il est interdit d'appliquer le produit directement dans les habitats aquatiques (lacs, ruisseaux, étangs et autres plans d'eau). On y informe également les producteurs qu'il faut empêcher les effluents et les eaux de ruissellement qui proviennent des serres et qui renferment le produit d'atteindre les lacs, les ruisseaux, les étangs ou tout autre plan d'eau, et qu'il faut éviter de contaminer l'eau de surface avec les eaux de lavage de l'équipement.

Prochaines étapes

Avant de prendre une décision définitive au sujet de l'homologation du bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis*, l'ARLA examinera tous les commentaires reçus du public en réponse à ce document. Elle acceptera les commentaires écrits au sujet du présent projet de décision pendant une période de 45 jours à compter de sa date de publication. Veuillez faire parvenir tout commentaire aux Publications, dont les coordonnées se trouvent sur la page couverture du présent document. L'ARLA publiera ensuite un document de décision d'homologation dans lequel seront exposés sa décision, les motifs de cette décision, un résumé des commentaires reçus au sujet du projet de décision d'homologation et sa réponse à ces commentaires.

Autres renseignements

Une fois qu'elle aura pris sa décision concernant l'homologation du bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis*, l'ARLA publiera un document de décision d'homologation (reposant sur le volet de l'évaluation scientifique du présent document de consultation). En outre, les données d'essai faisant l'objet de renvois dans le présent document seront mises à la disposition du public, sur demande, dans la salle de lecture de l'ARLA située à Ottawa.

Évaluation scientifique

Bactériophage de *Clavibacter michiganensis* ssp. *michiganensis*

1.0 La matière active, ses propriétés et ses utilisations

1.1 Description de la matière active

Le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* est constitué d'un ensemble de virus isolés dans l'environnement qui se comportent comme des parasites virulents (phages infectieux et destructeurs) de la bactérie *C. michiganensis* ssp. *michiganensis*. Si des phages isolés par le titulaire se montrent capables d'infecter des bactéries autres que C. michiganensis ou s'il s'agit de phages inactivés (c'est-à-dire capables d'incorporer leur génome à celui de la bactérie hôte), ils sont exclus de la collection de bactériophages spécifiques de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* utilisée dans la fabrication d'AgriPhage-CMM de qualité technique. Au lieu de la classification taxinomique fondée sur les caractères morphologiques actuellement acceptée pour le bactériophage qui, dans le contexte d'un bactériophage utilisé comme agent microbien de lutte antiparasitaire (AMLA), n'est ni pratique ni pertinente, une description détaillée de la classification taxinomique de la bactérie hôte *C. michiganensis* est présentée ci-dessous puisqu'elle est plus pertinente pour décrire l'AMLA.

Désignation taxinomique de la bactérie hôte[1]	
Règne	Bactéries
Embranchement	Actinobactéries
Classe	Actinobactéries
Sous-classe	*Actinobacteridae*
Ordre	Actinomycétales
Sous-ordre	*Micrococcineae*
Famille	*Microbacteriaceae*
Genre	*Clavibacter*
Espèce	*michiganensis*
Sous-espèce	*michiganensis*
Renseignement sur l'état des brevets	Le demandeur ne détient aucun brevet au Canada.
Pureté nominale de la matière active	Matière active de qualité technique : $5,0 \times 10^{10}$ unités formant plage (UFP)/g Préparation commerciale : $5,0 \times 10^{10}$ UFP/g
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre	La matière active de qualité technique ne contient pas d'impuretés ou de microcontaminants réputés être des substances de la voie 1 visées par la Politique de gestion des substances toxiques. Le produit fait l'objet de tests réguliers afin qu'il respecte les normes relatives au rejet de contaminants microbiologiques. Le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* n'est pas connu pour produire des métabolites secondaires potentiellement toxiques.

[1] http://www.ncbi.nlm.nih.gov/Taxonomy/Browser/wwwtax.cgi?id=28447

1.2 Propriétés physico-chimiques de la matière active de qualité technique et de sa préparation commerciale

Matière active de qualité technique : AgriPhage-CMM de qualité technique

État physique	Liquide
Garantie nominale	$5{,}0 \times 10^{10}$ UFP/g
Couleur	Jaune doré
Odeur	Inodore ou odeur peu prononcée
pH	5,3 à 6,2
Viscosité	0,90 centipoise à 21 °C
Miscibilité	Totalement miscible à l'eau
Densité apparente	1,002 à 1,006 g/cm^3

Préparation commerciale : AgriPhage-CMM

État physique	Liquide
Garantie nominale	$5{,}0 \times 10^{10}$ UFP/g
Couleur	Jaune doré
Odeur	Inodore ou odeur peu prononcée
pH	5,3 à 6,2
Viscosité	0,90 centipoise à 21 °C
Miscibilité	Totalement miscible à l'eau
Densité apparente	1,002 à 1,006 g/cm^3

1.3 Mode d'emploi

AgriPhage-CMM est un bactéricide utilisé pour réprimer le chancre bactérien lytique (*C. michiganensis* ssp. *michiganensis*) sur les tomates de serre. AgriPhage-CMM peut être appliqué seul, comme traitement foliaire, en alternance avec d'autres pesticides (dans le cadre d'un programme de pulvérisation), ou sous forme de mélange en cuve, en association avec d'autres produits homologués pour la protection des cultures. Pour une efficacité maximale, AgriPhage-CMM doit être appliqué avant ou dès les premières manifestations de la maladie, ou lorsque les conditions favorisent une forte pression de la maladie. Une couverture et une imprégnation complètes de tout le feuillage sont essentielles pour lutter efficacement contre la maladie.

1.4 Mode d'action

La matière active d'AgriPhage-CMM est un mélange de souches de bactériophages spécifiques de la bactérie *C. michiganensis* ssp. *michiganensis*. Les bactériophages sont des parasites intracellulaires obligatoires très spécifiques qui, une fois qu'ils ont pénétré dans les cellules hôtes, peuvent les infecter en adoptant deux comportements possibles : 1) soit ils se multiplient dans la bactérie et détruisent la cellule hôte à la fin du cycle de vie, 2) soit ils entrent dans une période de latence au terme de laquelle leur acide désoxyribonucléique est incorporé à celui de la bactérie, puis transmis aux générations suivantes de bactéries.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'identification du microorganisme

Le titulaire utilise l'analyse par enzyme de restriction pour identifier et distinguer les différentes souches de phages constitutives du bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis*. L'acide désoxyribonucléique des bactériophages est digéré par l'enzyme Bc 11 ou par l'enzyme Stu 1, puis les résultats des digestions sont visualisés par électrophorèse sur gel d'agarose à 1 %. Les bactériophages sont différenciés par des spectres de bandes distincts visibles sous la lumière ultraviolette après trempage des gels d'électrophorèse dans une solution contenant un colorant fluorescent se liant à l'acide désoxyribonucléique.

2.2 Méthodes de détermination de la pureté des souches

Les stocks de chaque souche de bactériophages sont conservés à -80 °C. Certaines souches de bactériophages ne sont toutefois pas stables à cette température. Le cas échéant, le titulaire les conserve à 4 °C. Les bactériophages sont soumis à des vérifications périodiques afin de s'assurer de leur virulence contre *C. michiganensis* ssp. *michiganensis*. L'identité de la bactérie hôte, *C. michiganensis* ssp. *michiganensis*, est confirmée par une méthode validée de réaction en chaîne de la polymérase qui permet de détecter un fragment d'acide désoxyribonucléique d'une longueur de 614 paires de base spécifique de l'espèce.

2.3 Méthodes d'analyse de la teneur en microorganismes du produit destiné à la fabrication de la préparation commerciale

La garantie du produit technique et de la préparation commerciale AgriPhage-CMM est déterminée en procédant à une série de dilutions du produit sur plaques de gélose préalablement inoculées avec la bactérie *C. michiganensis* ssp. *michiganensis*. Ces plaques de gélose sont ensuite incubées pour favoriser la formation de plages (zones où la bactérie a été lysée). Les plages sont ensuite dénombrées et multipliées par le facteur de dilution, ce qui permet d'obtenir une garantie exprimée en unité formant plage par gramme (UFP/g).

2.4 Méthodes d'identification et de quantification des résidus (viables ou non viables) du microorganisme actif et des métabolites pertinents

Dans le cadre de l'évaluation préalable à l'homologation d'un pesticide, Santé Canada doit s'assurer que la consommation de la quantité maximale de résidus, soit la quantité susceptible de demeurer sur les produits alimentaires lorsque le pesticide est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette, ne sera pas préoccupante pour la santé humaine. Cette quantité maximale de résidus prévue est alors fixée aux termes de la *Loi sur les produits antiparasitaires* sous la forme d'une LMR aux fins de l'application des dispositions de la *Loi sur les aliments et drogues* concernant la falsification des aliments. Santé Canada fixe les LMR selon une démarche scientifique de manière à ce que les aliments offerts au Canada soient sûrs.

Les bactériophages, y compris celui de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis*, sont répandus dans la nature et, malgré cela, aucun effet indésirable lié à une exposition par voie alimentaire n'a encore été attribué à des populations naturelles de bactériophages. Les bactériophages ne sont pas réputés toxiques pour les humains ou d'autres mammifères. De plus, comme la bactérie hôte *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* ne produit aucune toxine et qu'elle n'est d'aucune autre façon considérée comme étant dangereuse pour les humains, l'infection de cette bactérie par le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* n'entraînera aucune altération de la population bactérienne susceptible de provoquer, de quelque façon que ce soit, des effets nuisibles chez l'humain. Ainsi, même si l'utilisation d'AgriPhage-CMM sur les tomates de serre entraîne à court terme une augmentation passagère de la population de bactériophages et, possiblement, une hausse de la consommation alimentaire de cet AMLA, le risque d'exposition par voie alimentaire devrait être négligeable. L'ARLA a donc conclu qu'il n'était pas nécessaire d'établir une LMR pour le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis*. Par conséquent, aucune méthode d'analyse ou de quantification des résidus de l'AMLA n'est requise.

2.5 Méthodes d'analyse des impuretés pertinentes dans le produit fabriqué

Les procédures de contrôle de la qualité utilisées pour limiter la contamination par des microorganismes pendant la fabrication d'AgriPhage-CMM de qualité technique et d'AgriPhage-CMM sont acceptables.

La contamination par d'autres microorganismes est surveillée périodiquement en utilisant des techniques microbiologiques normalisées de dénombrement des plaques sur milieux de croissance à base de gélose. Si des microorganismes contaminants sont détectés, le produit n'est alors pas distribué sur le marché.

2.6 Méthodes d'analyse de la stabilité à l'entreposage et de la durée de conservation du microorganisme

Les résultats d'essais de stabilité à l'entreposage réalisés sur deux lots, à des périodes différentes, montrent que la préparation commerciale demeure stable pendant un an à une température de 4 °C.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Résumé de la toxicité et de l'infectiosité

L'ARLA a examiné en détail la base de données sur la toxicité et l'infectiosité pour le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis*, soit la matière active contenue dans AgriPhage-CMM de qualité technique et AgriPhage-CMM. La base de données, qui regroupe des études tirées de la littérature publiée ainsi que des justifications scientifiques en appui à la levée des exigences en matière de données d'essai, est considérée comme étant complète. L'essai avec la matière active de qualité technique est habituellement exigé pour l'évaluation du microorganisme sur le plan de la santé et de la sécurité dans la forme qui servira à la préparation du pesticide. Le demandeur a présenté une justification en appui à la levée de toutes les exigences en matière de données d'essai pour la matière active de qualité technique (toxicité et infectiosité aiguës par voies orale et cutanée, toxicité aiguë par voie pulmonaire, infectiosité aiguë par voie intraveineuse, irritation cutanée et cas d'hypersensibilité). La qualité scientifique des données soumises en remplacement des données d'essai demandées est élevée, et la base de données est considérée comme suffisante pour caractériser l'infectiosité et la toxicité de l'AMLA et du produit antiparasitaire.

La justification scientifique fournie en vue d'obtenir une exemption pour les essais exigés sur la toxicité et l'infectiosité du bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* est acceptable. Les bactériophages sont incapables d'infecter des cellules eucaryotes et ils ne peuvent donc pas être pathogènes pour des organismes autres que les bactéries qui leur sont spécifiques. Les bactériophages occupent les mêmes niches écologiques que leurs bactéries hôtes. Les humains sont naturellement exposés aux bactériophages de par leur propre microflore résidente, interne et externe. En outre, il n'existe pas de cas connus de toxicité associée à une exposition directe à des bactériophages, et il est généralement admis que les bactériophages ne sont pas toxiques pour les humains ou d'autres mammifères. Compte tenu de la spécificité d'hôte des bactériophages, la toxicité ou la pathogénicité potentielle pour les humains découlant d'une exposition directe à AgriPhage-CMM est négligeable. Aucun autre essai n'est par conséquent requis pour évaluer les risques que présente le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* pour la santé humaine.

Même si le potentiel d'effets néfastes sur les humains associés à l'utilisation du bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* est faible, les préparations de bactériophages fabriquées peuvent présenter des risques qui leurs sont propres. Le texte qui suit décrit ces risques en détail et indique leur pertinence en ce qui concerne le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis*.

Toxines bactériennes

Lorsqu'un bactériophage est fabriqué dans un hôte bactérien capable de produire des métabolites toxiques, il existe un risque que ces toxines se retrouvent dans la préparation commerciale. Pour atténuer ce risque, le fabricant doit utiliser des méthodes d'analyse permettant de confirmer que la préparation commerciale est exempte de toxines ou, autrement, démontrer que l'hôte bactérien (identifié au niveau de sa souche) est incapable de produire des métabolites toxiques.

Le *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* est un agent pathogène des végétaux bien connu et caractérisé, capable d'infecter les cultures de tomates (*Lycopersicon esculentum*) et d'y causer des maladies. Le génome complet du *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* a été séquencé et analysé, et aucun gène codant pour des toxines n'a pu être identifié. Par ailleurs, une recherche dans la littérature scientifique publiée a permis de constater l'absence de documents indiquant que le *C. michiganensis* puisse produire des toxines. Il est donc peu probable qu'AgriPhage-CMM renferme des contaminants de type « toxine bactérienne » préoccupants pour les organismes non ciblés.

Transduction génétique

Les bactériophages sont capables de transduire leurs gènes d'une bactérie hôte à une autre; il s'agit-là d'un phénomène naturel courant. Si une niche écologique était inondée par des bactériophages, par exemple, à la suite de l'utilisation de produits de lutte antiparasitaire contenant des bactériophages, il serait raisonnable de s'attendre à une hausse de la probabilité d'une transduction génétique dans les populations bactériennes susceptibles. Par le fait même, la probabilité qu'une bactérie acquière un nouveau caractère susceptible de présenter des risques pour les organismes non ciblés serait ainsi plus élevée.

Le séquençage du génome de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* n'a mis en évidence aucun gène pouvant présenter un risque advenant qu'il y ait transduction génétique entre les bactéries hôtes. De plus, comme AgriPhage-CMM est uniquement destiné à lutter contre *C. michiganensis*, le pool de gènes disponible pour transduction est limité. Compte tenu des utilisations prévues d'AgriPhage-CMM, le risque lié à une transduction génétique des souches de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* aux organismes non ciblés est négligeable.

Conversion phagique

Au cours de l'infection d'une cellule bactérienne hôte, les bactériophages ont tous la capacité de s'autorépliquer en produisant un grand nombre de virions, ce qui, éventuellement, provoque la lyse de la cellule hôte et la libération dans l'environnement de nouveaux bactériophages. Certains bactériophages, dits « inactivés », peuvent aussi incorporer leur génome à celui de leur bactérie hôte; ce type de bactériophage se reproduit et survit aux dépens de son hôte. À ce stade, un bactériophage inactivé peut aussi exprimer certains de ses gènes par l'entremise de l'hôte. Ces derniers gènes sont appelés « gènes étrangers ».

Cette aptitude qu'a un bactériophage inactivé d'exprimer un gène étranger tout en infectant une bactérie pourrait présenter un risque qui découle de la modification du phénotype de la bactérie hôte. La pathogénicité de la bactérie pourrait être altérée de telle sorte que cette bactérie soit désormais capable de produire une substance toxique. Il est improbable que l'utilisation d'AgriPhage-CMM présente un tel risque, puisque les bactériophages inactivés sont exclus de la collection de bactériophages du titulaire utilisés comme AMLA. Le risque de conversion phagique lié à l'utilisation d'AgriPhage-CMM est donc négligeable pour les organismes non ciblés.

Des études de toxicité subchronique et chronique de niveau supérieur ne sont pas non plus requises vu la faible toxicité aiguë attendue de la substance à l'essai et l'incapacité des bactériophages d'infecter des cellules eucaryotes.

Dans la littérature scientifique publiée, aucun rapport n'indique que le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* soit capable de provoquer des effets néfastes sur le système endocrinien des animaux. D'après le poids de la preuve des données disponibles, ni le système endocrinien ni le système immunitaire ne devraient être affectés par des expositions au bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis*.

3.2 Évaluation de l'exposition professionnelle et occasionnelle ainsi que des risques connexes

3.2.1 Exposition professionnelle

Lorsqu'elle utilise le produit conformément au mode d'emploi de l'étiquette, une personne peut être exposée par voie cutanée, par voie oculaire et par inhalation, que ce soit pendant l'application, le mélange, le chargement ou la manipulation, la principale voie d'exposition pour un travailleur étant le contact cutané. Puisque la peau intacte agit comme une barrière naturelle à l'invasion microbienne de l'organisme, l'absorption cutanée est possible seulement si la peau est entaillée, si le microorganisme est un pathogène doté de mécanismes lui permettant de pénétrer ou d'infecter la peau ou si des métabolites sont produits et peuvent être absorbés par la peau. Le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* est incapable d'infecter des humains, n'est pas toxique et ne peut pas produire de toxines. Même si rien n'indique qu'AgriPhage-CMM est irritant pour la peau ou les yeux, à titre de précaution en l'absence de données d'essai, ce produit est considéré comme un irritant cutané et oculaire.

Bien que le risque global chez les personnes exposées à de grandes quantités de bactériophages de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* soit faible, des réactions d'hypersensibilité sont à craindre par suite d'expositions répétées à AgriPhage-CMM. Pour l'ARLA, tous les microorganismes peuvent à priori contenir des substances susceptibles de déclencher des réactions d'hypersensibilité. Par conséquent, les mots-indicateurs « Sensibilisant potentiel » et d'autres énoncés décrivant les mesures appropriées d'atténuation des risques visant à réduire l'exposition professionnelle doivent figurer sur l'étiquette d'AgriPhage-CMM.

AgriPhage-CMM étant considéré comme un irritant cutané et oculaire, de même que comme un sensibilisant potentiel, les personnes qui appliquent et manipulent ce produit doivent porter l'équipement de protection individuelle qui comprend des gants imperméables, un vêtement à manches longues, un pantalon long, des lunettes protectrices, un appareil respiratoire approuvé par le NIOSH doté d'un filtre N-95, P-95, R-95 ou HE pour la filtration de produits biologiques, ainsi que des chaussettes et des chaussures. Les travailleurs qui entrent dans les sites fraîchement traités sont tenus de porter un vêtement à manches longues, un pantalon long, des chaussettes et des chaussures, ainsi que des gants imperméables, jusqu'à ce que le produit pulvérisé soit sec. Les travailleurs devant retourner sur les lieux traités peu après l'application doivent également porter un appareil respiratoire approuvé par le NIOSH et doté d'un filtre de type N-95, R-95, P-95 ou HE pour la filtration de produits biologiques, jusqu'à ce que le brouillard de pulvérisation se soit déposé.

3.2.2 Exposition occasionnelle

L'exposition de la population générale devrait être faible, compte tenu de l'utilisation proposée d'AgriPhage-CMM, c'est-à-dire en serre uniquement. Dans l'ensemble, l'ARLA estime que, vu le faible potentiel de toxicité et d'infectiosité du bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* et de la préparation commerciale connexe, AgriPhage-CMM, les expositions occasionnelles ne devraient présenter aucun risque inacceptable.

L'étiquette d'AgriPhage-CMM précise qu'il est interdit d'appliquer le produit sur les pelouses, de même qu'en zones résidentielles ou à vocation récréative. Le risque d'exposition occasionnelle par voie cutanée chez les adultes, les nourrissons et les enfants est donc faible. Puisque le produit sera utilisé en serre, l'exposition des nourrissons et des enfants dans les écoles, les habitations et les garderies sera probablement minime à nulle. Par conséquent, le risque pour la santé des nourrissons et des enfants devrait être négligeable.

3.3 Déclarations d'incidents liées à la santé humaine et animale

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA, dans les délais prévus, tout incident lié à l'utilisation de produits antiparasitaires, notamment les effets nocifs pour la santé et l'environnement. Pour obtenir des renseignements concernant la déclaration d'incident, consultez le site Web de Santé Canada. L'ARLA a effectué une recherche et un examen des incidents survenus au Canada et aux États-Unis en lien avec l'utilisation de produits antiparasitaires contenant des bactériophages, notamment du produit homologué par la United States Environmental Protection Agency (EPA), AgriPhage, qui contient comme matière active les bactériophages spécifiques du *Xanthomonas campestris* pathovar *vesicatoria* et du *Pseudomonas syringae* pathovar *tomato*. En date du 19 août 2011, aucun incident de nature sanitaire associé à des préparations commerciales contenant des bactériophages comme matière active n'avait encore été signalé à l'EPA ou au California Department of Pesticide Regulation.

3.4 Évaluation de l'exposition par voie alimentaire et des risques connexes

3.4.1 Aliments

AgriPhage-CMM est appliqué sur les tomates cultivées en serre jusqu'au moment de la récolte; ce profil d'emploi proposé sur les aliments pourrait entraîner à court terme une augmentation passagère de la population de bactériophages et, possiblement, une hausse de la consommation alimentaire de l'AMLA. Malgré le fait que le profil d'emploi proposé puisse, dans une certaine mesure, entraîner une exposition par voie alimentaire étant donné que des résidus sont susceptibles de demeurer sur ou dans des denrées agricoles, le risque devrait être de négligeable à nul pour la population générale, y compris pour les nourrissons et les enfants, ou les animaux pour les raisons suivantes :

- le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* n'est ni toxique ni capable de produire des toxines;
- les bactériophages, y compris celui de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis*, sont répandus dans la nature, et malgré cela, aucun effet indésirable lié à une exposition par voie alimentaire n'a encore été attribué à des populations naturelles de bactériophages;
- comme la bactérie hôte *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* ne produit aucune toxine et n'est considérée en aucune façon comme étant dangereuse pour les humains, l'infection de cette bactérie par le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* n'entraînera aucune altération de la population bactérienne susceptible de provoquer des effets nuisibles chez les humains.

En outre, aucune étude de niveau supérieur sur l'exposition chronique et subchronique par voie alimentaire n'est exigée compte tenu de la faible toxicité de l'AMLA. Il n'y a donc pas de risques chroniques préoccupants liés à l'exposition par voie alimentaire de la population générale et des sous-populations sensibles comme les nourrissons et les enfants.

3.4.2 Eau potable

Il est peu probable que l'exposition au bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* résultant de la consommation d'eau potable présente un risque, puisque cette exposition sera minime et que le bactériophage n'est ni toxique ni pathogène. La probabilité que le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* pénètre dans les milieux aquatiques avoisinants est faible si AgriPhage-CMM est utilisé en serre et conformément au mode d'emploi. En outre, l'étiquette d'AgriPhage-CMM indique aux utilisateurs de ne pas contaminer les sources d'approvisionnement en eau d'irrigation et en eau potable ni les habitats aquatiques pendant le nettoyage de l'équipement ou l'élimination des déchets. On y informe également les utilisateurs qu'il faut empêcher les effluents et les eaux de ruissellement qui proviennent des serres et qui renferment le produit d'atteindre les lacs, les ruisseaux, les étangs ou tout autre plan d'eau. De plus, le traitement des eaux municipales devrait éliminer les résidus dans l'eau de consommation.

3.4.3 Risques alimentaires liés à l'exposition aiguë et chronique chez les sous-populations sensibles

Le calcul des doses de référence aiguës et des doses journalières admissibles ne permet généralement pas de prédire les effets aigus et à long terme des agents microbiens à l'échelle de la population générale ou parmi les sous-populations potentiellement sensibles, notamment chez les nourrissons et les enfants. La méthode de l'administration d'une dose unique (danger maximal) dans les essais sur les AMLA est suffisante pour réaliser une évaluation générale raisonnable des risques si aucun effet nocif significatif (aucun critère d'effet préoccupant en ce qui concerne la toxicité, l'infectiosité et la pathogénicité associées à une exposition aiguë) n'est constaté dans les essais de toxicité et d'infectiosité aiguës. D'après tous les renseignements dont elle dispose, l'ARLA conclut que le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* est d'une faible toxicité, qu'il n'est ni pathogène ni infectieux chez les mammifères et que les nourrissons et les enfants ne sont probablement pas plus sensibles à cet AMLA que ne l'est la population générale. Il n'existe donc pas d'effet de seuil préoccupant et, par conséquent, il n'est pas nécessaire d'exiger des études de niveau supérieur (à doses multiples) ou d'appliquer des facteurs d'incertitude pour tenir compte de la variabilité intra- et interspécifique, des facteurs de sécurité ou des marges d'exposition. Une analyse plus poussée ne convient pas à cet AMLA en ce qui concerne les profils de consommation chez les nourrissons et les enfants, la sensibilité particulière de cette sous-population aux effets de l'AMLA (notamment les effets neurologiques découlant des expositions prénatale et postnatale) et les effets cumulatifs de l'AMLA et d'autres microorganismes homologués de même mécanisme de toxicité sur les nourrissons et les enfants. C'est pourquoi l'ARLA n'a pas utilisé une démarche fondée sur la marge d'exposition (marge de sécurité) pour évaluer les risques pour la santé humaine liés au bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis*.

3.5 Limites maximales de résidus

Dans le cadre de l'évaluation préalable à l'homologation d'un pesticide, Santé Canada doit s'assurer que la consommation de la quantité maximale de résidus, soit la quantité susceptible de demeurer sur les produits alimentaires lorsque le pesticide est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette, ne sera pas préoccupante pour la santé humaine. Cette quantité maximale de résidus prévue est alors fixée aux termes de la *Loi sur les produits antiparasitaires* sous la forme d'une LMR aux fins de l'application des dispositions de la *Loi sur les aliments et drogues* concernant la falsification des aliments. Santé Canada fixe les LMR selon une démarche scientifique de manière à ce que les aliments offerts au Canada soient sûrs.

Les bactériophages, y compris celui de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* sont répandus dans la nature et, malgré cela, aucun effet indésirable lié à une exposition par voie alimentaire n'a encore été attribué à des populations naturelles de bactériophages. À l'extérieur de leur hôte, les bactériophages ne sont pas toxiques et ne peuvent pas produire de toxines. De plus, comme la bactérie hôte, *C. michiganensis* ssp. *michiganensis*, ne produit aucune toxine et qu'elle n'est considérée en aucune façon comme étant dangereuse pour les humains, l'infection de ces bactéries par le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* n'entraînera aucune altération de la population bactérienne susceptible de provoquer des effets nuisibles chez

l'humain. Même si l'utilisation d'AgriPhage-CMM sur les tomates cultivées en serre entraîne à court terme une augmentation passagère de la population de l'AMLA et, par conséquent, une hausse de sa consommation alimentaire, le risque d'exposition par voie alimentaire devrait être négligeable. C'est pourquoi il n'a pas été jugé nécessaire de fixer une LMR pour le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis*.

3.6 Exposition globale

Selon les renseignements présentés sur la toxicité et l'infectiosité et d'après d'autres données pertinentes tirées des dossiers de l'ARLA, il existe une certitude raisonnable qu'aucun tort à la population générale du Canada, y compris les nourrissons et les enfants, ne résultera de l'exposition globale aux résidus du bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* si Agriphage-CMM est utilisé conformément au mode d'emploi de l'étiquette. L'exposition globale comprend toutes les expositions prévues par voie alimentaire (consommation de nourriture et d'eau potable) et les autres expositions non professionnelles (par voie cutanée et par inhalation) pour lesquelles il existe des données fiables. L'exposition par voie cutanée et par inhalation du grand public sera très faible, puisque le produit ne peut être appliqué qu'en serre et que son utilisation sur les pelouses de même qu'en zones résidentielles ou à vocation récréative est interdite. De plus, aucun rapport ne fait état d'effets néfastes liés à une exposition à d'autres bactériophages présents dans l'environnement. Même si l'utilisation d'AgriPhage-CMM entraîne une augmentation de l'exposition à ce microorganisme, on ne devrait pas assister à une augmentation des risques pour la santé humaine.

3.7 Effets cumulatifs

L'ARLA a examiné les données existantes concernant les effets cumulatifs des résidus de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* et d'autres substances ayant un mécanisme de toxicité semblable. Cet examen prenait également en considération les effets cumulatifs chez les nourrissons et les enfants. Outre les bactériophages naturellement présents dans l'environnement, l'ARLA ne connaît aucun autre microorganisme ou substance ayant un mécanisme de toxicité commun avec la matière active. Aucun effet cumulatif attribuable à l'interaction du bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* avec les populations naturelles de bactériophages ne devrait survenir par suite de l'application d'AgriPhage-CMM.

4.0 Effets sur l'environnement

4.1 Devenir et comportement dans l'environnement

Les essais sur le devenir dans l'environnement visent à déterminer si un AMLA est capable de survivre ou de se répliquer dans le milieu dans lequel il est appliqué; ils aident également à déterminer quels organismes non ciblés pourraient être exposés à l'AMLA et à déterminer grossièrement l'importance d'une telle exposition. Habituellement, aucune donnée sur le devenir dans l'environnement n'est requise pour les évaluations des risques de niveau I; ces données ne sont jugées nécessaires que lorsque des effets toxicologiques notables sont observés chez des organismes non ciblés au cours des épreuves de niveau I. Comme il est peu probable que

l'utilisation en serre d'AgriPhage-CMM cause des effets toxicologiques importants ou occasionne d'autres dangers pour les organismes non ciblés, aucune donnée sur le devenir dans l'environnement n'est requise pour compléter l'évaluation des risques pour l'environnement liés à AgriPhage-CMM de qualité technique ou à AgriPhage-CMM.

4.2 Effets sur les espèces non ciblées

L'ARLA a procédé à un examen détaillé de la base de données écotoxicologiques pour le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis*. Cette base de données, qui regroupe des études tirées de la littérature publiée ainsi que des justifications scientifiques en appui à la levée des exigences en matière de données d'essai, est considérée comme étant complète. L'essai avec la matière active de qualité technique est exigé pour l'évaluation du microorganisme sur le plan de l'environnement dans la forme qui servira à la préparation du pesticide. Le demandeur a présenté une justification en vue d'obtenir une exemption pour l'ensemble des données exigées sur l'écotoxicologie environnementale pour la matière active de qualité technique (essais sur des organismes non ciblés, entre autres, sur l'exposition des oiseaux par voies orale et pulmonaire et sur l'exposition des poissons d'eau douce, des arthropodes terrestres et aquatiques, des invertébrés non arthropodes ainsi que des végétaux terrestres et aquatiques). La qualité scientifique des renseignements et des données est élevée, et la base de données est jugée suffisante pour la caractérisation du risque pour les organismes non ciblés de l'AMLA et du produit antiparasitaire.

La justification scientifique fournie en vue d'obtenir une exemption pour les essais exigés sur la toxicité et l'infectiosité du bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* était acceptable. Les bactériophages sont incapables d'infecter des cellules eucaryotes et ils ne peuvent donc pas être pathogènes pour des organismes autres que les bactéries hôtes qui leur sont spécifiques. Comme les bactériophages sont ubiquistes et qu'ils occupent les mêmes niches écologiques que leurs bactéries hôtes, on peut présumer, sans craindre de se tromper, que tous les organismes non ciblés ont été exposés à des bactériophages à un stade quelconque de leur cycle de vie, si ce n'est de façon continue. Il n'existe pas de cas connu de toxicité associé à une exposition directe à des bactériophages, et il est généralement admis que ces microorganismes ne sont pas toxiques pour les organismes non ciblés. Compte tenu de la spécificité d'hôte des bactériophages, la toxicité et la pathogénicité potentielles découlant d'une exposition directe des organismes non ciblés à AgriPhage-CMM sont négligeables. Par conséquent, aucun autre essai n'est requis pour évaluer le risque que présente le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* pour les organismes non ciblés.

Même si le potentiel d'effets néfastes sur les organismes non ciblés découlant de l'utilisation du bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* est faible, les préparations de bactériophages fabriquées peuvent présenter des risques qui leurs sont propres. Le texte qui suit décrit ces risques en détail et leur pertinence en ce qui concerne le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis*.

Toxines bactériennes

Lorsqu'un bactériophage est fabriqué dans un hôte bactérien capable de produire des métabolites toxiques, il existe un risque que ces toxines se retrouvent dans la préparation commerciale. Pour atténuer ce risque, le fabricant doit utiliser des méthodes d'analyse permettant de confirmer que la préparation commerciale est exempte de toxines ou, autrement, démontrer que l'hôte bactérien (identifié au niveau de sa souche) est incapable de produire des métabolites toxiques.

Le *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* est un agent pathogène des végétaux bien connu et caractérisé, capable d'infecter les cultures de tomates (*L. esculentum*) et d'y causer des maladies. Le génome complet du *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* a été séquencé et analysé, et aucun gène codant pour des toxines n'a pu être identifié. Par ailleurs, une recherche dans la littérature scientifique publiée a permis de constater l'absence de documents indiquant que le *C. michiganensis* puisse produire des toxines. Il est donc peu probable qu'AgriPhage-CMM renferme des contaminants de type « toxine bactérienne » préoccupants pour les organismes non ciblés.

Transduction génétique

Les bactériophages sont capables de transduire leurs gènes d'une bactérie hôte à une autre; il s'agit-là d'un phénomène naturel courant. Si une niche écologique était inondée par des bactériophages, par exemple, à la suite de l'utilisation de produits de lutte antiparasitaire contenant des bactériophages, il serait raisonnable de s'attendre à une hausse de la probabilité d'une transduction génétique dans les populations bactériennes susceptibles. Par le fait même, la probabilité qu'une bactérie acquière un nouveau caractère susceptible de présenter des risques pour les organismes non ciblés serait ainsi plus élevée.
Le séquençage du génome de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* n'a mis en évidence aucun gène pouvant présenter un risque advenant qu'il y ait transduction génétique entre les bactéries hôtes. De plus, comme AgriPhage-CMM est uniquement destiné à lutter contre *C. michiganensis*, le pool de gènes disponible pour transduction est limité. Compte tenu des utilisations prévues d'AgriPhage-CMM, le risque lié à une transduction génétique des souches de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* aux organismes non ciblés est négligeable.

Conversion phagique

Au cours de l'infection d'une cellule bactérienne hôte, les bactériophages ont tous la capacité de s'autorépliquer en produisant un grand nombre de virions, ce qui, éventuellement, provoque la lyse de la cellule hôte et la libération dans l'environnement de nouveaux bactériophages. Certains bactériophages, dits « inactivés », peuvent aussi incorporer leur génome à celui de leur bactérie hôte; ce type de bactériophage se reproduit et survit aux dépens de son hôte. À ce stade, un bactériophage inactivé peut aussi exprimer certains de ses gènes par l'entremise de l'hôte. Ces derniers gènes sont appelés « gènes étrangers ».

Cette aptitude qu'a un bactériophage inactivé d'exprimer un gène étranger tout en infectant une bactérie pourrait présenter un risque qui découle de la modification du phénotype de la bactérie hôte. La pathogénicité de la bactérie pourrait être altérée de telle sorte que cette bactérie soit désormais capable de produire une substance toxique. Il est improbable que l'utilisation d'AgriPhage-CMM présente un tel risque, puisque les bactériophages inactivés sont exclus de la collection de bactériophages du titulaire utilisés comme AMLA. Le risque de conversion phagique lié à l'utilisation d'AgriPhage-CMM est donc négligeable pour les organismes non ciblés.

Des études de niveau supérieur sur la toxicité chronique et subchronique ne sont pas requises vu la faible toxicité aiguë attendue de la substance à l'essai et l'incapacité des bactériophages d'infecter des cellules eucaryotes.

Un examen des données scientifiques publiées concernant les effets des bactériophages sur les organismes non ciblés indique qu'il existe une certitude raisonnable que l'utilisation d'AgriPhage-CMM ne causera aucun tort à quelque groupe d'organismes non ciblés que ce soit. Cependant, à titre de mesure de précaution, l'étiquette du pesticide comportera des énoncés normalisés interdisant aux utilisateurs de contaminer les habitats aquatiques pendant l'application du produit et les activités de nettoyage et de réparation, et de laisser les effluents et les eaux de ruissellement d'une serre traitée atteindre les lacs, les cours d'eau, les étangs ou tout autre plan d'eau.

4.3 Déclarations d'incidents liés à l'environnement

Depuis le 26 avril 2007, les titulaires sont tenus par la loi de déclarer à l'ARLA, dans les délais prévus, tout incident lié à l'utilisation de produits antiparasitaires, notamment les effets nocifs pour la santé et l'environnement. Des renseignements sur la déclaration d'incident sont affichés sur les pages traitant des pesticides et de la lutte antiparasitaire du site Web de Santé Canada, à http://www.hc-sc.gc.ca/cps-spc/pubs/pest/index-fra.php. Seuls les incidents dont les effets ont été imputés au pesticide (catégories canadiennes et américaines de relations causales avec le pesticide : « très probable », « probable » et « possible ») sont retenus aux fins d'examen. En date du 19 août 2011, la Base de données sur les déclarations d'incidents de l'ARLA et l'Ecological Incident Information System de l'EPA ne contenaient aucune déclaration d'incident de nature environnementale associé à des produits antiparasitaires contenant des bactériophages, y compris le produit homologué par l'EPA, AgriPhage, qui contient comme matière active les bactériophages spécifiques du *X. campestris* pathovar *vesicatoria* et du *P. syringae* pathovar *tomato*.

5.0 Valeur

5.1 Efficacité contre les organismes nuisibles

5.1.1 Allégations d'efficacité acceptables

5.1.1.1 Répression du chancre bactérien de la tomate (*Clavibacter michiganensis* ssp. *michiganensis*) par le traitement des plantules de tomates cultivées en serre

En tout, cinq essais d'efficacité ont été soumis pour l'évaluation de l'efficacité d'AgriPhage-CMM sur les tomates cultivées en serre. Trois de ces essais n'ont pas été examinés : l'un d'eux, réalisé au Canada, a été interrompu par les chercheurs en raison de la pression extrême exercée par la maladie, et les deux autres, effectués aux États-Unis, portaient sur un profil d'emploi différent. Deux essais effectués au Manitoba ont été examinés sur le plan de l'efficacité du traitement (suppression ou répression) contre *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* dans les tomates de serre. Dans les deux essais, une pression suffisante de la maladie était exercée lorsque sa gravité atteignait 52 à 61 %, 14 jours après la dixième (dernière) application sur les témoins inoculés non traités. D'après l'évaluation de la gravité de la maladie dans ces deux essais, les traitements à des doses d'application respectives de 1,2 et 2,4 L/ha d'AgriPhage-CMM ont réduit de 38 à 58 % l'incidence du chancre bactérien chez les témoins. Aucune différence importante n'a été observée entre les doses d'application de 1,2 et 2,4 L/ha. Un taux d'efficacité significativement moindre a toutefois été observé en cours de traitement, lorsqu'AgriPhage-CMM était appliqué à une dose de 0,6 L/ha. Dans les serres où les conditions sont propices au développement de la maladie, AgriPhage-CMM réprime le chancre bactérien sur les plantules de tomates lorsque la pression exercée par la maladie est faible à modérée.

5.1.1.2 Répression du chancre bactérien de la tomate (*Clavibacter michiganensis* ssp. *michiganensis*) par le traitement des tomates cultivées en serre hydroponique

L'utilisation d'AgriPhage-CMM comme traitement foliaire sur les tomates cultivées en serre hydroponique a également été proposée. Dans un des essais, les semis ont été traités pendant une période additionnelle selon les pratiques habituelles à suivre dans les serres commerciales. Les données fournies sur l'efficacité n'étaient pas suffisantes pour appuyer cette utilisation. Une justification a cependant été présentée en se fondant sur une dose d'application utilisée pour le traitement en serre hydroponique (4 à 8 L/ha) extrapolée à partir des doses d'application utilisées pour le traitement des plantules de tomates. Les calculs étaient fondés sur une comparaison de la hauteur des plants en serre par rapport à celle des plantules de tomates des essais d'efficacité. L'allégation est appuyée à titre conditionnel, sous réserve de la présentation d'un autre essai sur le traitement en serre hydroponique, afin de confirmer l'efficacité.

5.2 Phytotoxicité pour les végétaux hôtes

Les études présentées ne font état d'aucune phytotoxicité à l'égard des cultures à l'essai.

5.3 Volet économique

Aucune analyse du marché n'a été présentée dans le cadre de la demande.

5.4 Durabilité

5.4.1 Recensement des solutions de remplacement

Consulter le tableau 1 de l'annexe I pour obtenir un résumé des matières actives actuellement homologuées pour des utilisations identiques à celles d'AgriPhage-CMM.

5.4.2 Compatibilité avec les pratiques de lutte actuelles, y compris la lutte intégrée

La compatibilité des bactériophages avec les formulations contenant du cuivre Actigard 50WG et les produits contenant du mancozèbe a pu être constatée au cours d'essais d'efficacité où ces produits étaient utilisés en alternance avec des bactériophages dans le cadre d'un programme de lutte contre d'autres maladies bactériennes (par exemple, la tache et la moucheture bactériennes) s'attaquant aux tomates de serre. Puisqu'il a été démontré que les composés de cuivre réduisent l'efficacité d'AgriPhage-CMM lorsqu'ils sont appliqués au même moment, on recommande que ces composés soient appliqués plus de trois jours avant l'application d'AgriPhage-CMM, en alternance avec AgriPhage-CMM, dans le cadre d'un programme de pulvérisation. Les produits contenant du cuivre appliqués en suivant cette méthode de lutte contre des maladies bactériennes n'ont été associés à aucune déclaration d'effets nocifs sur les bactériophages. Il existe suffisamment de preuves pour conclure qu'AgriPhage-CMM est compatible avec les pratiques de lutte intégrée utilisées dans la production canadienne de tomates de serre.

5.4.3 Renseignements sur l'acquisition réelle ou potentielle d'une résistance

AgriPhage-CMM renferme un mélange de souches de bactériophages très spécifiques de l'agent pathogène responsable du chancre bactérien sur les tomates de serre. On estime que la probabilité que des souches bactériennes acquièrent une résistance à AgriPhage-CMM est faible étant donné qu'il est préparé à partir de mélanges de souches.

5.4.4 Contribution à la réduction des risques et à la durabilité

Au Canada, certains fongicides et bactéricides contenant du cuivre sont actuellement homologués pour lutter contre le chancre bactérien de la tomate (cultures de serre ou de plein champ). Néanmoins, comme ils peuvent être phytotoxiques ou causer du tort aux cultures s'ils sont appliqués à des températures élevées, leur utilisation en serre est limitée. AgriPhage-CMM offre à l'industrie serricole canadienne un outil additionnel pour lutter contre le chancre bactérien dans les tomates cultivées en serre. Le produit peut être utilisé dans le cadre d'un programme de pulvérisation, en alternance avec des produits contenant du cuivre, à condition que ces derniers soient appliqués plus de trois jours avant un traitement avec AgriPhage-CMM.

6.0 Considérations relatives à la politique sur les produits antiparasitaires

6.1 Politique de gestion des substances toxiques

La Politique de gestion des substances toxiques est une politique du gouvernement fédéral visant à offrir des orientations sur la gestion des substances préoccupantes qui sont rejetées dans l'environnement. Elle prévoit la quasi-élimination des substances de la voie 1, substances qui répondent aux quatre critères précisés dans la politique, c'est-à-dire qu'elles sont persistantes (dans l'air, le sol, l'eau ou les sédiments), bioaccumulables, principalement anthropiques et toxiques, selon la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement*.

AgriPhage-CMM de qualité technique et AgriPhage-CMM ont été évalués conformément à la directive d'homologation DIR99-035 de l'ARLA.

- AgriPhage-CMM de qualité technique ne répond pas aux critères de la voie 1, puisque la matière active qu'il renferme est un organisme biologique, et que les organismes biologiques ne sont pas assujettis aux critères utilisés pour définir la persistance, la bioaccumulation et les propriétés toxiques des produits antiparasitaires chimiques.

- La préparation commerciale, AgriPhage-CMM, ne contient aucun produit de formulation, contaminant ou impureté répondant aux critères de la voie 1.

6.2 Produits de formulation et contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement

Dans le cadre du processus d'évaluation, les contaminants présents dans le produit technique ainsi que les produits de formulation et les contaminants présents dans la préparation commerciale sont recherchés dans la *Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement* tenue à jour dans la *Gazette du Canada*6. Cette liste est utilisée conformément à l'avis d'intention NOI2005-017 de l'ARLA et est fondée sur les politiques et la réglementation

---

5 DIR99-03, Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en œuvre de la Politique de gestion des substances toxiques.

6 Gazette du Canada, Partie II, volume 139, numéro 24, TR/2005-114 (2005-11-30), pages 2 641 à 2 643 : Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement, et dans l'arrêté modifiant cette liste dans la Gazette du Canada, Partie II, volume 142, numéro 13, TR/2008-67 (2008-06-25) pages 1 611 à 1 613. Partie 1 - Formulants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement, Partie 2 - Formulants allergènes reconnus pour provoquer des réactions de type anaphylactique et qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement et Partie 3 - Contaminants qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement.

7 Avis d'intention NOI2005-01, Liste des formulants et des contaminants de produits antiparasitaires qui soulèvent des questions particulières en matière de santé ou d'environnement en vertu de la nouvelle Loi sur les produits antiparasitaires.

en vigueur, dont les directives DIR99-03 et DIR2006-028. En outre, elle tient compte du Règlement sur les substances appauvrissant la couche d'ozone (1998) pris en application de la *Loi canadienne sur la protection de l'environnement* (substances désignées par le Protocole de Montréal). L'ARLA a tiré les conclusions suivantes :

- AgriPhage-CMM de qualité technique et AgriPhage-CMM ne contiennent aucun des produits de formulation ni aucun des contaminants préoccupants pour la santé ou l'environnement énumérés dans la *Gazette du Canada*.

L'utilisation de produits de formulation dans les produits antiparasitaires homologués est évaluée de manière continue dans le cadre des initiatives de l'ARLA en matière de produits de formulation et conformément à la directive d'homologation DIR2006-02.

7.0 Résumé

7.1 Méthodes d'analyse du microorganisme, tel qu'il est fabriqué

Les données de caractérisation de produit relatives à AgriPhage-CMM de qualité technique et à AgriPhage-CMM sont adéquates pour l'évaluation des risques qu'ils peuvent présenter pour la santé humaine et pour l'environnement. La matière active de qualité technique a été pleinement caractérisée et les spécifications ont été corroborées par les données d'analyse de lots. Les données de stabilité à l'entreposage ont été suffisantes pour appuyer une durée de conservation d'un an à 4 °C.

7.2 Santé et sécurité humaines

Les données sur la toxicité et l'infectiosité ainsi que les autres données pertinentes présentées à l'appui du bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* ont été jugées suffisantes pour rendre une décision d'homologation. Le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* n'est ni pathogène ni infectieux chez les mammifères. En outre, il n'est pas toxique et ne peut pas produire de toxines. AgriPhage-CMM ne contient aucun produit de formulation préoccupant sur le plan toxicologique.

Lorsqu'elle utilise le produit conformément au mode d'emploi de l'étiquette, une personne peut être exposée par voie cutanée, par voie oculaire et par inhalation, que ce soit pendant l'application, le mélange, le chargement ou la manipulation, la principale voie d'exposition pour un travailleur étant le contact cutané. Les mises en garde sur l'étiquette d'AgriPhage-CMM et le port de l'équipement de protection individuelle par les travailleurs permettront d'atténuer suffisamment les risques découlant de l'exposition. Même si le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* est un sensibilisant potentiel, le risque d'exposition par inhalation et par voie cutanée n'est pas préoccupant si les personnes qui manipulent et appliquent le produit portent l'appareil respiratoire muni d'un filtre contre les poussières et le

8 Directive d'homologation DIR2006-02, Politique sur les produits de formulation et document d'orientation sur sa mise en œuvre.

brouillard requis et l'équipement de protection individuelle indiqué sur l'étiquette du produit. L'étiquette comportera par ailleurs une mise en garde informant les utilisateurs du risque de sensibilisation lié à l'utilisation du produit.

Le risque pour la santé de la population générale, y compris les nourrissons et les enfants, par suite de l'exposition occasionnelle et/ou d'une exposition chronique par voie alimentaire devrait être minime puisqu'AgriPhage-CMM ne sera appliqué que sur les tomates cultivées en serre. Il ne faut pas utiliser ce produit en zone résidentielle ou récréative ni l'appliquer sur les cultures extérieures destinées à la consommation humaine ou animale.

7.3 Risques pour l'environnement

La justification et la littérature scientifique publiée présentées à l'appui du bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* ont été jugées suffisamment complètes pour rendre une décision d'homologation. Le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* ne peut infecter des organismes autres que des bactéries, plus précisément, autres que la bactérie *C. michiganensis*. De plus, ce bactériophage n'est ni toxique ni capable de produire des toxines. On s'attend également à ce que l'exposition au bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* soit minime, l'utilisation d'AgriPhage-CMM étant limitée aux serres. L'utilisation d'AgriPhage-CMM, qui contient le bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis*, ne devrait présenter aucun risque inacceptable pour les oiseaux, les mammifères, les invertébrés non arthropodes, les poissons, les végétaux et d'autres microorganismes.

Aucune autre étude n'est exigée en ce qui concerne le devenir et le comportement du bactériophage de *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* dans l'environnement. Lorsque des essais de niveau I montrent qu'il n'y a pas d'effets toxicologiques importants chez les organismes non ciblés, il n'y a pas lieu de fournir des données sur le devenir dans l'environnement ni de satisfaire des exigences de niveau supérieur.

À titre de précaution générale, un énoncé sur l'étiquette d'AgriPhage-CMM interdit l'application directe de ce produit dans des habitats aquatiques (lacs, ruisseaux, étangs, etc.), de même que le rejet d'effluents et d'eaux de ruissellement en provenance de serres dans des systèmes aquatiques naturels. L'étiquette informe également les utilisateurs qu'ils doivent éviter de contaminer les eaux de surface avec l'eau de lavage de l'équipement.

7.4 Valeur

D'après les données sur l'efficacité fournies et les renseignements tirés de la littérature publiée sur les bactériophages, la valeur d'AgriPhage-CMM réside dans sans capacité à réprimer le chancre bactérien sur les tomates cultivées en serre. Les données soumises ne sont toutefois pas suffisantes pour appuyer pleinement cette allégation, étant donné qu'elle n'est corroborée que par deux essais effectués sur des plantules de tomates. Étant donné qu'AgriPhage-CMM est un nouveau pesticide et que son mode d'action est inédit, d'autres essais sur des tomates de serre sont exigés pour confirmer la dose d'application appropriée.

Un résumé des utilisations approuvées pour AgriPhage-CMM est présenté au tableau 2 de l'annexe I.

8.0 Projet de décision réglementaire

En vertu de la *Loi sur les produits antiparasitaires* et de ses règlements d'application, l'ARLA de Santé Canada propose l'homologation complète, à des fins de vente et d'utilisation, d'AgriPhage-CMM de qualité technique et d'AgriPhage-CMM, qui contiennent un bactériophage destiné à réprimer le chancre bactérien causé par *C. michiganensis* ssp. *michiganensis* sur les tomates cultivées en serre.

L'homologation complète est conditionnelle à la présentation de données supplémentaires confirmant l'efficacité du produit, comme traitement des plantules et traitement en serre hydroponique, contre le chancre bactérien (*C. michiganensi* ssp. *michiganensis*) dans les tomates de serre.

D'après une évaluation des renseignements scientifiques à sa disposition, l'ARLA juge que, dans les conditions d'utilisation approuvées, les produits ont de la valeur et ne présentent aucun risque inacceptable pour la santé humaine ou pour l'environnement.

Liste des abréviations

°C	degré Celsius
AMLA	agent microbien de lutte antiparasitaire
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
cm^3	centimètre cube
CMM	*Clavibacter michiganensis* ssp. *michiganensis*
EPA	Environmental Protection Agency
g	gramme
ha	hectare
L	litre
LMR	limite maximale de résidus
m^2	mètre carré
ssp.	sous-espèce

Annexe I Tableaux et figures

Tableau 1 Sommaire des solutions de rechange pour des utilisations identiques à celles d'AgriPhage-CMM

Culture	Maladie	Matière active et groupe de fongicide, selon le Fungicide Resistance Action Committee
Tomate de serre	Chancre bactérien (*Clavibacter michiganensis* ssp. *michiganensis*)	Cuivre (M1)

Tableau 2 Allégations de l'étiquette relatives aux utilisations proposées par le demandeur et commentaires sur leur acceptabilité

Allégation proposée	Allégation acceptée
Traitement des plantules Utiliser 1 L d'AgriPhage-CMM par 1 000 m^2 de serre. Appliquer sur les plantules (au stade de quatre feuilles) immédiatement après la plantation ou la greffe, avant ou dès les premières manifestations de la maladie. Traiter quotidiennement. Utiliser suffisamment d'eau pour assurer une couverture complète.	**Traitement des plantules** **Dose d'application** : 12 ml/100 m^2 de serre **Intervalle entre les applications :** 3 à 4 jours **Nombre maximal d'applications** : jusqu'à dix applications par cycle de culture (en serre) Utiliser suffisamment d'eau pour assurer une couverture complète.
Traitement en serre hydroponique Utiliser 4 à 8 L d'AgriPhage-CMM/ha. Commencer les applications avant ou dès les premières manifestations de la maladie et poursuivre le traitement tout au long de la saison de croissance. Commencer le traitement à la dose d'application minimale et augmenter la dose dès que la taille des plants augmente afin d'assurer une couverture adéquate. Traiter une à trois fois par semaine. Utiliser suffisamment d'eau pour assurer une couverture complète. Dilution recommandée : 1 000 L d'eau/ha	**Traitement en serre hydroponique** **Dose d'application** : 40 ml/100 m^2 de serre **Intervalle entre les applications** : 3 à 4 jours Utiliser suffisamment d'eau pour assurer une couverture complète.

Références

A. Liste des études et des renseignements présentés par le demandeur

1.0 Propriétés chimiques

1771122 2009, Summary of physical and chemical properties, DACO: 8.2.1

1771124 2009, AgriPhage-CMM product chemistry information, DACO: M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3, M2.10.2, M2.10.3, M12.7 CBI

1771126 2008, Host specificity checks, DACO: M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3, M2.10.2, M2.10.3, M12.7 CBI

1771128 Abremski KE, Hoess RH, 1992, Evidence for a second conserved arginine residue in the integrase family of recombination proteins, Protein Engineering 5(1):87-91, DACO: M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3, M2.10.2, M2.10.3, M12.7

1771129 Da Silva ACR, Ferro JA, Reinach FC, Farah CS, Furlan LR, Quaggio RB, Monterio-Vitorello CB, Van Sluys MA, Almeida NF, Alves LMC, do Amaral AM, Bertoini MC, Camargo LEA, Camarotte G, Cannavan F, Carozo J, Chambergo F, Ciapina LP, Cicarelli RMB, Coutinho LL, Cursino-Santos JR, El-Dorry H, Faria JB, Ferreira AJS, Ferreira RCC, Ferro MIT, Formighieri EF, Franco MC, Greggio CC, Gruber A, Katsuyama AM, Kishi LT, Leite RP, Lemos EGM, Lemos MVF, Locali EC, Machado MA, Madeira AMBN, Martinez-Rossi NM, Martins EC, Meidanis J, Menck CFM, Miyaki CY, Moon DH, Moreira LM, Novo MTM, Okura VK, Oliveira MC, Oliveira VR, Pereira HA, Rossi A, Sena JAD, Silva C, de Souza RF, Spinola LAF, Takita MA, Tamura RE, Teixeira EC, Tezza RID, Trindade dos Santos M, Truffi D, Tsai SM, White FF, Setubal, Kitajima JP, 2002, Comparison of the genomes of two *Xanthomonas* pathogens with differing host specificities, Nature 417: 459-463, DACO: M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3, M2.10.2, M2.10.3, M12.7

1771130 Broth AC, Caols MP, 2004, Phage integrases: Biology and applications, J Mol Biol 335: 667-678, doi: 10.1016/j.jmb.2003.09.082, DACO: M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3, M2.10.2, M2.10.3, M12.7

1771131 Halling C, Calendar R, Christie GE, Dale EC, Dehò G, Finkel S, Flensburg J, Ghisoot D, Kahn ML, Lane KB, Lin C-S, Lindqvist BH, Pierson III LS, Six EW, Sunshine MG, Ziermann R, 1990, DNA sequence of satellite bacteriophage P4, Nucleic Acids Research 18(6): 1649, DACO: M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3, M2.10.2, M2.10.3, M12.7

1771132 Stent GS, 1963, Page 314 of Temperance and Virulence section of Chapter 12, Lysogeny, *In* Molecular Biology of Bacterial Viruses, WH Freeman, San Francisco, CA, 474 pages, DACO: M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3, M2.10.2, M2.10.3, M12.7

1771133 Nunes-Düby SE, Dwon HJ, Tirumalai RS, Ellenberger T, Landy A, 1998, Similarities and differences among 105 members of the Int family of site-specific recombinases, Nucleic Acids Research 26(2): 391-406, DACO: M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3, M2.10.2, M2.10.3, M12.7

1771134 Wu R, Taylor E, 1971, Complete nucleotide sequence of the cohesive ends of bacteriophage λ DNA, J Mol Biol 57: 491-511, DACO: M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3, M2.10.2, M2.10.3, M12.7

1771137 2009, AgriPhage-CMM product chemistry information, DACO: M2.12 CBI

2000402 Evtushencki, LI, Takeuchi M, 2006, The family Microbacteriaceae, Chapter 1.1.28, Prokaryotes 3:1020-1098, doi: 10.1007/0-387-30743-5_43, DACO: M2.4, M2.7.1, M2.7.2, M2.8, M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3, M2.10.1, M2.10.2, M2.10.3, M2.11

2000404 Agrios GN, 2004, Bacterial vascular wilts, pages 638-656, *In* Plant Pathology, fifth edition, Elsevier Academic Press, Oxford, UK, DACO: M2.4, M2.7.1, M2.7.2, M2.8, M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3, M2.10.1, M2.10.2, M2.10.3, M2.11

2000407 Brown SE, Knudson DL, Ishimaru CA, 2002, Linear plasmid in the genome of *Clavibacter michiganensis* subsp *michiganensis*, J Bacteriol 184(10): 2841-2844,

doi: 10.1128/JB.184.102841-2844.2002, DACO: M2.4, M2.7.1, M2.7.2, M2.8, M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3, M2.10.1, M2.10.2, M2.10.3, M2.11

2000409 Davis MJ, Gillaspie Jr AG, Vidaver AK, Harris RW, 1984, *Clavibacter*: A new genus containing some phytopathogenic bacteria, including *Clavibacter xyli* subsp. *xyli* sp. nov., subsp nov. and *Clavibacter xyli* subsp. *cynodontis* subsp. nov., pathogens that cause ratoon stunting disease of sugarcane and Bermudagrass stunting disease, DACO: M2.4, M2.7.1, M2.7.2, M2.8, M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3, M2.10.1, M2.10.2, M2.10.3, M2.11

2000411 Holt JG, Krieg NR, Sneath PHA, Staley JT, Williams ST (Eds), 1993, Genus *Clavibacter*, pages 575 and 591, *In* Bergey's manual of determinative bacteriology, ninth edition, Lippincott Williams & Wilkins, Baltimore, MD, DACO: M2.4, M2.7.1, M2.7.2, M2.8, M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3, M2.10.1, M2.10.2, M2.10.3, M2.11

2000415 Davis MJ, Vidaver AK, 2001, Coryneform plant pathogens, pages 218-235, *In* Laboratory guide for identification of plant pathogenic bacteria, third edition, Schaad NW, Jones JB, Chun W (Eds), APS Press, St. Paul, Minnesota, DACO: M2.4, M2.7.1, M2.7.2, M2.8, M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3, M2.10.1, M2.10.2, M2.10.3, M2.11

2000416 Gartemann K-H, Abt B, Bekel T, Burger A, Engemann J, Flügel M, Gaigalat L, Goesmann A, Gräfen I, Kalinowski J, Kaup O, Kirchner O, Krause L, Linke B, McHardy A, Meyer F, Pohle S, Rückert C, Schneiker S, Zellermann E-M, Pühler A, Eichenlaub R, Kaiser O, Bartels D, 2008, The genome sequence of the tomato-pathogenic actinomycete *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis* NCPPB382 reveals a large island involved in pathogenicity, Journal of Bacteriology 190(6): 2138-2149, DACO: M2.4, M2.7.1, M2.7.2, M2.8, M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3, M2.10.1, M2.10.2, M2.10.3, M2.11

2000418 Carlton WM, Braun EJ, Gleason ML, 1998, Ingress of *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis* into tomato leaves through hydathodes, Phytopathology 88: 525-529, DACO: M2.4, M2.7.1, M2.7.2, M2.8, M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3, M2.10.1, M2.10.2, M2.10.3, M2.11

2000420 Echandi E, Sun M, 1973, Isolation and characterization of bacteriophage for the identification of *Corynebacterium michiganense*, Phytopathology 63: 1398-1401, DACO: M2.4, M2.7.1, M2.7.2, M2.8, M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3, M2.10.1, M2.10.2, M2.10.3, M2.11

2000422 Burokienė D, 2006, Early detection of *Clavibacter michiganensis* subsp. *michiganensis* in tomato seedlings, Agronomy Research 4 (special issue): 151-154, DACO: M2.4, M2.7.1, M2.7.2, M2.8, M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3, M2.10.1, M2.10.2, M2.10.3, M2.11

2000423 Dreier J, Bermpohl A, Eichenlaub R, 1995, Southern hybridization and PCR for specific detection of phytopathogenic *Clavibacter michiganensis* subp. *michiganensis*, Phytopathology 85: 462-468, DACO: M2.4, M2.7.1, M2.7.2, M2.8, M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3, M2.10.1, M2.10.2, M2.10.3, M2.11

2000424 2010, E-mail correspondence regarding primer sequence, DACO: M2.4, M2.7.1, M2.7.2, M2.8, M2.9.1, M2.9.2, M2.9.3, M2.10.1, M2.10.2, M2.10.3, M2.11

2000426 2010, AgriPhage-CMM product chemistry information, DACO: M2.10.2, M2.10.3, M2.4, M2.7.1, M2.7.2, M2.8 CBI

2000427 Leboeuf J, Cuppels D, Dick J, Pitblado R, Loewen S, Celetti M, 2005, Bacterial diseases of tomato: Bacterial spot, bacterial speck, bacterial canker, Ministry of Agriculture, Food and Rural Affairs Factsheet, Agdex 257/625, Order 05-069, Queen's Printer for Ontario, DACO: M2.4, M2.7.1, M2.7.2, M2.8, M2.10.2, M2.10.3

2000439 Miller SA, Rowe RC, Riedel RM, 1996, Bacterial spot, speck and canker of tomatoes, Extension FactSheet HYG-3120-96, Plant Pathology, The Ohio State University, Columbus, OH, 3 pages, DACO: M2.4, M2.7.1, M2.7.2, M2.8, M2.10.2, M2.10.3

2114598 2011, AgriPhage-CMM product chemistry information, DACO: M2.8, M2.10.2, M2.10.3

2121113 2010, Deficiency response letter dated March 1, 2010, DACO: M2.7.1, M2.8, M2.10.2

2121114 2010, Deficiency response letter dated December 17, 2010, DACO: M2.7.1, M2.8, M2.10.2

2.0 Santé humaine et animale

1771108 2009, Rationale for a waiver of acute dermal toxicity testing, DACO: 4.2.5, 4.6.5, M4.4, M4.5.2

1771109 2009, Rationale for a waiver of acute IP Injection toxicity/pathogenicity (intraperitoneal) testing, DACO: M4.3.2, M4.3.3

1771110 2009, Rationale for a waiver of acute Injection toxicity/pathogenicity (intravenous) testing, DACO: M4.3.2, M4.3.3

1771111 2009, Rationale for a waiver of acute oral testing, DACO: M4.2.1, M4.2.2

1771112 2009, Rationale for a waiver of acute pulmonary toxicity/pathogenicity testing, DACO: 4.2.3, 4.6.3, M4.2.3

1771113 2009, Rationale for a waiver of a cell culture study, DACO: M4.6

1771114 2009, Rationale for a waiver of hypersensitivity study, DACO: M4.6

1771115 2009, Rationale for a waiver of a study on the nature of the residue, DACO: M2.12

1771116 2009, Rationale for a waiver of primary dermal irritation testing, DACO: 4.2.5, 4.6.5, M4.5.2

1771117 2009, Rationale for a waiver of primary eye irritation testing, DACO: 4.2.4, 4.6.4

1771118 2009, Bibliographical information related to rationale for waiver of toxicity data requirements, DACO: 4.2.3, 4.2.5, 4.6.3, 4.6.5, M2.11, M2.12, M4.2.1, M4.2.2, M4.2.3, M4.3.2, M4.3.3, M4.4, M4.5.2, M4.6

1771139 2009, Rationale for waiver of toxicity and residue data requirements, DACO: 4.2.3, 4.2.5, 4.6.3, 4.6.5, M2.11, M2.12, M4.2.1, M4.2.2, M4.2.3, M4.3.2, M4.3.3, M4.4, M4.5.2, M4.6

1771140 2009, Rationale for waiver of toxicology, non-target organism, and residue testing requirements, DACO: 4.2.3, 4.2.5, 4.6.3, 4.6.5, M2.11, M2.12, M4.2.1, M4.2.2, M4.2.3, M4.3.2, M4.3.3, M4.4, M4.5.2, M4.6

1771141 Chanishvili N, Chanishvili T, Tediashvili M, Barrow PA, 2001, Phages and their application against drug-resistant bacteria, J Chem Technol Biotechnol 76 : 680-699, DACO: 4.2.3, 4.2.5, 4.6.3, 4.6.5, M2.11, M2.12, M4.2.1, M4.2.2, M4.2.3, M4.3.2, M4.3.3, M4.4, M4.5.2, M4.6

1771144 2008, Statement of no known safety issues, DACO: M4.6

1771147 2008, Statement of no known hypersensitivity issues, DACO: M4.6

2121115 2010, Rationale for re-entry interval of zero, DACO: M5.2

3.0 Environnement

1771118 2009, Bibliographical information related to rationale for waiver of toxicity data requirements, DACO: 4.2.3, 4.2.5, 4.6.3, 4.6.5, M2.11, M2.12, M4.2.1, M4.2.2, M4.2.3, M4.3.2, M4.3.3, M4.4, M4.5.2, M4.6

1771139 2009, Rationale for waiver of toxicity and residue data requirements, DACO: 4.2.3, 4.2.5, 4.6.3, 4.6.5, M2.11, M2.12, M4.2.1, M4.2.2, M4.2.3, M4.3.2, M4.3.3, M4.4, M4.5.2, M4.6

1771140 2009, Rationale for waiver of toxicology, non-target organism, and residue testing requirements, DACO: 4.2.3, 4.2.5, 4.6.3, 4.6.5, M2.11, M2.12, M4.2.1, M4.2.2, M4.2.3, M4.3.2, M4.3.3, M4.4, M4.5.2, M4.6

1771141 Chanishvili N, Chanishvili T, Tediashvili M, Barrow PA, 2001, Phages and their application against drug-resistant bacteria, J Chem Technol Biotechnol 76 : 680-699, DACO: 4.2.3, 4.2.5, 4.6.3, 4.6.5, M2.11, M2.12, M4.2.1, M4.2.2, M4.2.3, M4.3.2, M4.3.3, M4.4, M4.5.2, M4.6

4.0 Valeur

1736450 2008, Assembled reports for efficacy of AgriPhage-CMM on tomato, DACO: 10.2.3.4

1872477 2010, Rationale for waiver of requirement to address compatibility with current management practices including IPM, DACO: 10.5.2

B. Autres documents consultés

1.0 Santé humaine et animale; environnement

2092095 Abedon ST, 2008. Phages, ecology, evolution, *In* Abedon ST (ed.), Bacteriophage ecology: Population growth, evolution, and impact of bacterial viruses, Cambridge UK: Cambridge University Press, pp.1-27, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092098 Day MJ, Miller RV, 2008, Phage ecology of terrestrial environments, *In* Abedon ST (ed.), Bacteriophage ecology: Population growth, evolution, and impact of bacterial viruses, Cambridge UK: Cambridge University Press, pp.281-301., DACO: M2.7

2092099 Merril CR, 2008, Interaction of bacteriophages with animals. *In* Abedon ST (ed.), Bacteriophage ecology: Population growth, evolution, and impact of bacterial viruses, Cambridge UK: Cambridge University Press, pp.332-352, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092101 Ceyssens PJ, Lavigne R, 2010, Introduction to bacteriophage biology and diversity, *In* Sabour PM, Griffiths MW (eds.), Bacteriophages in the control of food- and waterborne pathogens, Washington DC: ASM Press, pp.11-29, DACO: M2.7.2, M4

2092102 Svircev AM, Castle AJ, Lehman SM, 2010, Bacteriophages for Control of Phytopathogens in Food Production Systems, *In* Sabour PM, Griffiths MW (eds.), Bacteriophages in the control of food- and waterborne pathogens, Washington DC: ASM Press, pp.79-102, DACO: M2.7.2, M4

2092103 Ackermann HW, 2009, Phage classification and characterization, *In* Clokie MRJ, Kropinski AM (eds.), Bacteriophages: Methods and protocols, Volume 1: Isolation, characterization, and interactions, Vol. 501, New York NY: Humana Press, pp. 127-140, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092104 Kutter E, 2009, Phage Host Range and Efficiency of Plating, *In* Clokie MRJ, Kropinski AM (eds.), Bacteriophages: Methods and protocols, Volume 1: Isolation, characterization, and interactions, Vol. 501, New York NY: Humana Press, pp.141-149, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092105 Thierauf A, Perez G, Maloy S, 2009, Generalized transduction, *In* Clokie MRJ, Kropinski AM (eds.), Bacteriophages: Methods and protocols, Volume 1: Isolation, characterization, and interactions, Vol. 501, New York NY: Humana Press, pp. 267-286, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092107 Calendar, R., and Inman, R. 2005. Phage Biology. In M.K. Waldor, D.I. Friedmand, and S.L. Adhya (eds.), Phages: Their Role in Pathogenesis and Biotechnology. Washington DC: ASM Press, pp.18-36, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092108 Little JW, 2005, Lysogeny, prophage induction, and lysogenic conversion, *In* Waldor MK, Friedmand DI, Adhya SL (eds.), Phages: Their role in pathogenesis and biotechnology, Washington DC: ASM Press, pp.37-54, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092112 Tyler JS, Livny J, Friedman DI, 2005, Lambdoid phages and shiga toxin, *In* Waldor MK, Friedmand DI, Adhya SL (eds.), Phages: Their role in pathogenesis and biotechnology, Washington DC: ASM Press, pp.131-164, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092114 Bossi L, Figueroa-Bossi N, 2005, Prophage arsenal of *Salmonella enterica* Serovar *Typhimurium*, *In* Waldor MK, Friedmand DI, Adhya SL (eds.), Phages: Their role in pathogenesis and biotechnology, Washington DC: ASM Press, pp.165-186, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092117 Tao L, Pavlova SI, Kilic AO, 2005, Phages and bacterial vaginosis, *In* Waldor MK, Friedmand DI, Adhya SL (eds.), Phages: Their role in pathogenesis and biotechnology, Washington DC: ASM Press, pp.256-279, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092118 Merabishvili M, Pirnay J-P, Verbeken G, Chanishvili N, Tediashvili M, et al., 2009, Quality-controlled small-scale production of a well-defined bacteriophage cocktail for use in human clinical trials, PLoS ONE 4(3): e4944, doi:10.1371/journal.pone.000494, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092119 Weinbauer MG, 2004, Ecology of prokaryotic viruses, FEMS Microbiology Reviews 28: 127-181, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092120 Gill J, Abedon ST, 2003, Bacteriophage ecology and plants, APSnet feature story November 2003, www.mansfield.ohio-state.edu/~sabedon/literome/0009776.pdf, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092121 Ashelford KE, Day MJ, Fry JC, 2003, Elevated abundance of bacteriophage infecting bacteria in soil, Appl Environ Microbiol 69: 285-289, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092122 Bergh O, Børsheim KY, Bratbak G, Heldal M, 1989, High abundance of viruses found in aquatic environments, Nature 340: 467-468, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092123 Boehme J, Frisher ME, Jiang SC, Kellogg CA, Pichard S, Rose JB, Steinway C, Paul JH, 1993, Viruses, bacterioplankton, and phytoplankton in the southeastern Gulf of Mexico: Distribution and contribution to oceanic DNA pools, Mar Ecol Prog Ser 97: 1-10, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092124 Børsheim KY, 1993, Native marine bacteriophages, FEMS Microbiol Ecol 102: 141-159, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092126 Calci KR, Burkhardt III W, Watkins WD, Rippey SR, 1998, Occurrence of male-specific bacteriophage in feral and domestic animal wastes, human feces, and human associated wastewaters, Appl Environ Microbiol 64: 5027-5029, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092128 Cochlan WP, Wikner J, Steward GF, Smith DC, Azam F, 1993, Spatial distribution of viruses, bacteria and chlorophyll a in neritic, oceanic and estuarine environments, Mar Ecol Prog Ser 92: 77-87, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092133 Fuhrman JA, 1999, Marine viruses and their biogeochemical and ecological effects, Nature 399: 541-548., DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092135 Hacker J, Kaper JB, 2000, Pathogenicity islands and the evolution of microbes, Annu Rev Microbiol 54: 641-679, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092137 Hara S, Koike I, Terauchi K, Kamiya H, Tanoue E, 1996, Abundance of viruses in deep oceanic waters, Mar Ecol Prog Ser 145: 269-277, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092138 Maranger R, Bird DF, Juniper SK, 1994, Viral and bacterial dynamics in arctic sea ice during the spring algal bloom near Resolute, NWT, Canada, Mar Ecol Prog Ser 111: 121-127, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092139 Maranger R, Bird DE, 1996, High concentrations of viruses in the sediments of Lac Gilbert, Quebec, Microb Ecol 31: 141-151, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092140 Noble RT, Fuhrman JA, 1998, Use of SYBR Green I for rapid epifluorescence counts of marine viruses and bacteria, Aquat Microb Ecol 14: 113-118, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092144 Paul JH, Rose JB, Jiang SC, Kellogg CA, Dickson L, 1993, Distribution of viral abundance in the reef environment of Key Largo, Florida, Appl Environ Microbiol 59: 718-724, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092147 Proctor LM, Fuhrman JA, 1990, Viral mortality of marine bacteria and cyanobacteria, Nature 343: 60-62, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092148 Padilla DK, Doall MH, Gobler CJ, Hartson A, O'Boyle K, 2006, Brown tide alga, *Aureococcus anophagefferens*, can affect growth but not survivorship of *Mercenaria mercenaria* larvae, Harmful Algae 5, 736-748

2092149 Steward GF, Smith DC, Azam F, 1996, Abundance and production of bacteria and viruses in the Bering and Chukchi Sea, Mar Ecol Prog Ser 131: 287-300, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2092150 Wommack KE, Hill RT, Kessel M, Russek-Cohen E, Colwell RR, 1992, Distribution of viruses in the Chesapeake Bay, Appl Environ Microbiol 58: 2965-2970, DACO: M2.7.2, M4.9, M9.9

2.0 Valeur

1979828 Jones JB, Jackson LE, Balogh B, Obradovic A, Iriarte FB, Momol MT, 2007, Bacteriophages for plant disease control, Annual Review of Phytopathology 45: 245-262, DACO: 10.2.3

1979829 Iriarte FB, Balogh B, Momol MT, Smith LM, Wilson M, Jones JB, 2007, Factors affecting survival of bacteriophage on tomato leaf surfaces, Applied and Environmental Microbiology 73: 1704-1711, DACO: 10.2.3

1979830 Vidaver AK, 1982, The plant pathogenic Corynebacteria, Annual Review of Microbiology 36: 495-517, DACO: 10.2.3

1979831 Gill J, Abedon, ST, 2003, Bacteriophage ecology and plants, APSnet Feature http://www.apsnet.org/online/feature/phages/, DACO: 10.2.3